

心15 min,取血清-20 ℃保存待用。分离肝脏并称质量,另外将右侧股骨保存于4%的多聚甲醛中,固定待用。

1.4.3 脏器指数测定取上述分离的肝脏和单侧完整股骨,称定质量并计算脏器指数,脏器指数($\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)=脏器质量(mg)/动物体质量(g)。并剪取每份肝脏组织100 mg左右,制备组织匀浆,-20 ℃保存待用。

1.4.4 全自动血细胞分析仪检测外周血细胞水平取上述抗凝管中的全血,采用全自动血细胞分析仪,检测外周血细胞数量,包括外周血中白细胞(white blood cell,WBC)、RBC、血小板计数(platelet,PLT)计数,以及HGB、平均红细胞体积(mean red blood cell volume,MCV)水平。

1.4.5 苏木素-伊红(hematoxylin-eosin,HE)染色检测股骨骨髓组织形态学变化 取浸泡于固定液中的完整股骨,4 ℃下存放15 d后,常规石蜡包埋后切片,将厚度3~5 μm 的组织切片附于多聚赖氨酸附膜的载玻片上,60 ℃过夜,HE染色,光镜下观察骨髓细胞形态结构变化。

1.4.6 ELISA检测血清与肝组织匀浆IL-6、铁蛋白、hepcidin水平 取冻存的血清与肝组织匀浆样本,按照ELISA试剂盒说明书,检测各组大鼠血清与肝组织匀浆中IL-6、铁蛋白和hepcidin水平。

1.4.7 比色法测定血清与肝组织匀浆中铁含量取冻存的血清与肝组织匀浆样本,按照血清铁测定试剂盒说明书,检测各组大鼠血清与肝组织匀浆中的铁含量。

1.5 统计学分析 采用SPSS 25.0统计软件进行统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,若方差不齐,用Dunnett's T3检验;两两比

较采用最小显著性差异法(least-significant difference,LSD)检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠脏器指数比较与正常组比较,模型组大鼠肝脏指数升高($P < 0.05$);与模型组比较,YQXD高剂量组肝脏指数下降($P < 0.05$),低、中剂量组肝脏指数差异无统计学意义($P > 0.05$)。与正常组比较,模型组大鼠的单侧股骨指数显著下降($P < 0.01$);与模型组比较,YQXD低、中、高剂量组单侧股骨指数上升($P < 0.05$, $P < 0.01$),并呈剂量相关性。见表1。

2.2 各组大鼠外周血细胞比较与正常组比较,模型组WBC、RBC计数和HGB水平均明显下降($P < 0.01$),但PLT、MCV差异无统计学意义($P > 0.05$)。与模型组比较,YQXD干预后WBC、RBC和HGB水平出现剂量依赖性升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),PLT和MCV差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.3 各组大鼠股骨骨髓病理形态学比较正常组大鼠股骨骨髓、髓腔和软骨组织结构清晰,髓腔内可见丰富的细胞成分(粒细胞、巨核细胞、有核细胞等),未见脂肪细胞和纤维组织。模型组粒细胞和巨核细胞减少,髓腔内充填水肿的血管纤维脂肪组织。与模型组比较,YQXD各剂量组骨髓造血情况逐渐改善,髓腔内脂肪细胞逐渐减少。见图1。

2.4 各组大鼠血清及肝组织匀浆IL-6、铁蛋白、hepcidin水平比较与正常组比较,模型组大鼠血清及肝组织匀浆中IL-6、铁蛋白、hepcidin水平显著升高($P < 0.01$)。与模型组比较,YQXD高剂量组大鼠血清及肝组织匀浆中IL-6、铁蛋白、hepcidin水平明显降低($P < 0.05$),中、低剂量组改善差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表3。

表1 各组大鼠脏器指数比较

Tab.1 Comparison of organs index in each group

($\bar{x} \pm s$, $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$)

组别	肝脏指数	单侧股骨指数
正常组	0.0345±0.00071	0.665±0.021
模型组	0.0360±0.00081 [*]	0.618±0.062 ^{**}
YQXD 低剂量组	0.0355±0.00071	0.635±0.007 [▲]
YQXD 中剂量组	0.0355±0.00212	0.645±0.021 [▲]
YQXD 高剂量组	0.0345±0.00071 [▲]	0.655±0.021 ^{▲▲}

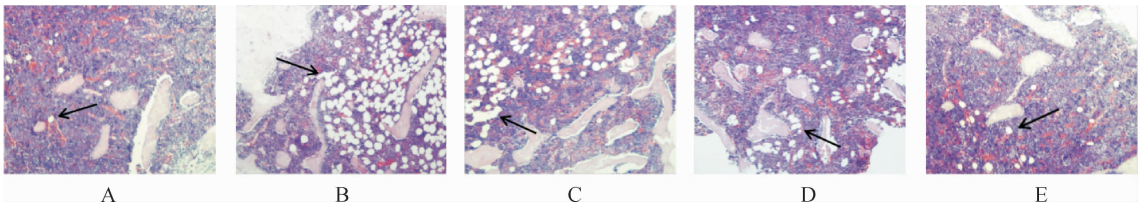
注:与正常组比较,^{*} $P < 0.05$,^{**} $P < 0.01$;与模型组比较,[▲] $P < 0.05$,^{▲▲} $P < 0.01$ 。

Note: Compared with normal control group, ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; compared with model group, [▲] $P < 0.05$, ^{▲▲} $P < 0.01$.

表2 各组大鼠外周血细胞比较

Tab.2 Comparison of peripheral blood cells in each group (x±s)					
组别	WBC(×10 ⁹ /L)	RBC(×10 ¹² /L)	HGB(g·L ⁻¹)	MCV(fL)	PLT(×10 ⁹ /L)
正常组	5.99±0.09	8.51±0.31	151.0±1.41	53.95±1.21	1092.5±24.7
模型组	4.84±0.18**	7.52±0.39**	144.3±2.06**	52.70±0.88	1162.0±11.4
YQXD 低剂量组	4.88±0.28	7.89±0.46	148.0±2.83	52.05±0.21	1141.5±15.9
YQXD 中剂量组	5.09±0.08▲	8.19±0.41▲	148.5±0.71▲	52.30±0.42	1138.5±19.1
YQXD 高剂量组	5.34±0.06▲▲	8.50±0.09▲▲	151.0±1.41▲▲	52.60±0.14	1110.5±13.9

注:与正常组比较, **P<0.01;与模型组比较, ▲P<0.05, ▲▲P<0.01。
Note: Compared with normal control group, **P<0.01; compared with model group, ▲P<0.05, ▲▲P<0.01.



注: A. 正常组; B. 模型组; C. YQXD 低剂量组; D. YQXD 中剂量组; E. YQXD 高剂量组。黑色箭头所示为脂肪细胞。
Note: A. Normal group; B. Model group; C. YQXD Low-dose group; D. YQXD medium-dose group; E. YQXD high-dose group. Black arrows point to fat cells.

图1 各组大鼠股骨骨髓病理形态学(HE染色, 100×)

Fig.1 Pathological morphology of femoral bone marrow in each group(HE stain, 100×)

表3 各组大鼠血清及肝组织匀浆IL-6、铁蛋白、hepcidin水平比较

Tab.3 Comparison of IL-6, ferritin and hepcidin levels in serum and liver tissue homogenate in each group (x±s)						
组别	IL-6(pg·mL ⁻¹)		铁蛋白(pg·mL ⁻¹)		hepcidin(ng·mL ⁻¹)	
	血清	肝组织匀浆	血清	肝组织匀浆	血清	肝组织匀浆
正常组	11.66±0.75	728.79±37.86	25.45±2.64	1 611.71±141.36	0.92±0.02	17.77±0.49
模型组	14.14±1.88**	1 058.04±60.49**	29.42±0.51**	2 110.85±284.44**	1.01±0.03**	22.56±2.09**
YQXD 低剂量组	13.58±1.52	1 035.28±82.52	28.23±0.04	2 083.49±25.53	0.99±0.09	22.06±0.21
YQXD 中剂量组	12.23±0.92	956.47±74.56	27.96±0.35	1 979.97±15.94	0.98±0.10	21.46±0.08
YQXD 高剂量组	11.91±0.04▲	947.13±44.84▲	26.32±0.41▲	1 848.79±17.13▲	0.94±0.04▲	20.59±1.65▲

注:与正常组比较, **P<0.01;与模型组比较, ▲P<0.05。
Note: Compared with normal control group, **P<0.01; compared with model group, ▲P<0.05.

2.5 各组大鼠血清及肝组织匀浆中铁含量比较与正常组比较,模型组大鼠血清及肝组织匀浆中铁含量明显降低($P<0.05$);与模型组比较,YQXD高剂量组大鼠血清及肝组织匀浆中铁含量显著升高($P<0.01$)。见表4。

3 讨论

贫血影响着全世界1/3的人口^[6],而AI是临床常见的贫血类型,不仅给患者造成乏力、疲劳、心功能衰竭等机体功能下降的临床症状,更会加速基础病情发

展,增加治疗难度,甚至成为某些疾病的独立死亡因素,RA患者的现状即是如此。理论上只要RA患者关节炎得到控制,AI的情况就能随即改善,但实际上并非完全如此,非甾体消炎止痛药、免疫抑制剂,以及拮抗肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor alpha, TNF-α)类生物制剂,均能不同程度地控制关节炎症,但对贫血的改善效果不够理想,尽管糖皮质激素及IL-6拮抗剂能同时改善部分患者的RA及AI病情,但因药物不良反应、价格等各种限制因素,临床长期使

徐丽萍,等:益气消毒方对炎症性贫血模型大鼠造血功能的影响

表4 各组大鼠血清及肝组织匀浆中铁含量比较

Tab.4 Comparison of iron content in serum and liver tissue homogenate in each group ($\bar{x}\pm s$, mg·L⁻¹)

组别	铁含量	
	血清	肝组织匀浆
正常组	2.156±0.79	44.029±3.12
模型组	1.953±0.14*	33.739±4.18*
YQXD 低剂量组	1.619±0.16	34.773±2.52
YQXD 中剂量组	1.686±0.89	35.826±4.14
YQXD 高剂量组	1.781±0.25**	36.879±3.12**

注：与正常组比较，*P<0.05；与模型组比较，**P<0.01。

Note: Compared with normal control group, *P<0.05; compared with model group, **P<0.01.

用受限。

贫血属中医虚劳之血虚范畴,中医认为其根本病机是脾肾亏虚,病位在髓,治疗上需运用血肉有情之品以补益脾肾,阴阳同补,促进气血恢复^[17-18],但临床实践中对于AI却收效甚微。YQXD系“宋欣伟全国名老中医传承工作室”最常用的有效经验方,辅助治疗自身免疫性血细胞减少,宋师基于“久病入络”理论,认为免疫性血细胞减少症的发生与“瘀毒”浸润骨髓之络(即现代医学的骨髓微环境)有关,“瘀毒”有先天、后天之分,先天瘀毒即禀赋不足,基因缺陷带来的病理改变;后天瘀毒,即免疫异常介导的各类免疫细胞过度分泌的炎症因子带来的病理改变。团队针对先天不足、后天瘀毒入络的病机,拟定了YQXD,方中以健脾益气之黄芪、党参、白术为基础,具有培补后天之本之效,辅以水牛角、金银花、连翘、牡丹皮清热凉

血解毒,全蝎、蜈蚣、蕲蛇等虫类药搜风通络、攻毒散结,共奏益气消毒、搜剔髓络、刺激造血之效。前期研究中,发现YQXD治疗干燥综合征引起的白细胞减少具有显著疗效,提示其治疗结缔组织病血液系统受累的有效性^[11],同时也观察到YQXD治疗RA合并AI患者的临床疗效确切,但其机制未明。

目前,以多次多点注射Ⅱ型胶原和(或)完全弗氏佐剂的方式,建立AI动物模型较为多见^[19-21],本研究在CIA模型基础上联合腹腔注射IL-6,建立CIA-AI模型大鼠,更符合临床实际,造模成功后的大鼠呈正细胞正色素性贫血,血清铁含量降低,铁蛋白、炎症因子IL-6以及hepcidin水平升高,脏器指数、骨髓造血功能亦有显著下降,而YQXD干预后,上述指标有不同程度的改善,提示YQXD纠正RA患者炎症性贫血的作用机制涉及IL-6、hepcidin等核心因子。见图2。

徐丽萍,等:益气消毒方对炎症性贫血模型大鼠造血功能的影响

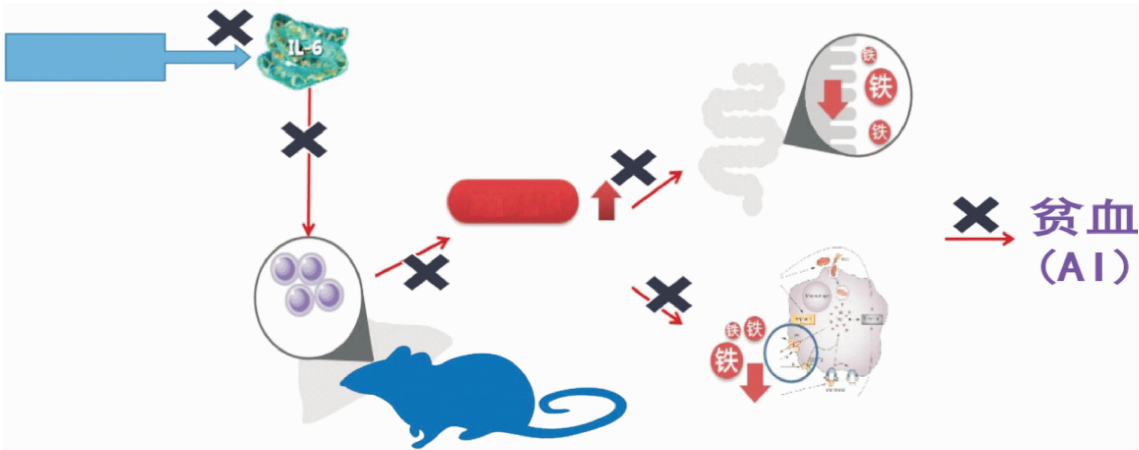


图2 YQXD纠正CIA-AI模型大鼠贫血的作用机制假设

Fig.2 Hypothesis on the mechanism of YQXD in improving anemia in CIA-AI model rats

骨髓是机体主要造血组织,其造血功能受多种信号通路因子调控,其中IL-6、hepcidin占据主导地位^[5,7]。IL-6是一种多效细胞因子,具有促进骨髓造血干细胞增殖、分化的作用,主要由巨噬细胞、T淋巴细胞和B淋巴细胞产生。RA等慢性炎症状态下,促使机体免疫细胞分泌更多的IL-6,后者刺激肝细胞释放hepcidin,一方面抑制巨噬细胞内铁的释放,以及十二指肠上皮细胞对铁的吸收;另一方面阻碍骨髓红系祖细胞对铁的利用。本研究中,经腹腔注射IL-6的模型组大鼠,其贫血情况更严重,血清及肝组织匀浆中IL-6、hepcidin、铁蛋白水平显著升高,而铁含量明显下降,此外骨髓组织中粒细胞和巨核细胞明显减少,髓腔内充填着大量水肿的血管纤维脂肪组织,证实了IL-6在RA伴贫血机制中的核心作用。同时,本研究还证实了YQXD能不同程度修复慢性关节炎大鼠还有骨髓病理损伤,减少骨髓内增生的脂肪细胞,增加造血细胞数量,但低剂量YQXD效果不理想。本研究探讨了YQXD免疫调节作用的机制,为临床治疗AI提供一定的理论基础。但是,该研究仅集中于骨髓造血细胞免疫相关指标,而其他相关指标需要进一步研究阐明。

参考文献:

References:

- [1] CHEN YF, XU SQ, XU YC, et al. Inflammatory anemia may be an indicator for predicting disease activity and structural damage in Chinese patients with rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2020, 39(6):1737-1745.
- [2] MOLLER B, SCHERER A, FORGER F, et al. Anemia may add information to standardized disease activity assessment to predict radiographic damage in rheumatoid arthritis: A prospective cohort study[J]. Ann Rheum Dis, 2014, 73(4):691-696.
- [3] VAN STEENBERGEN H W, VAN NIES J A, VAN DER HELM -VAN MIL A H. Anemia to predict radiographic progression in rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(7):e16.
- [4] BUCH MH. Defining refractory rheumatoid arthritis[J]. Ann Rheum Dis, 2018, 77(7):966-969.
- [5] ROSSI JF, LU ZY, JOURDANO M, et al. Interleukin-6 as a therapeutic target[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(6):1248-1257.
- [6] SCHOLZ GA, LEICHTLE AB, SCHERER A, et al. The links of hepcidin and erythropoietin in the interplay of inflammation and iron deficiency in a large observational study of rheumatoid arthritis[J]. Br J Haematol, 2019, 186(1):101-112.
- [7] ALI ET, JABBAR AS, MOHAMMED AN. A comparative study of interleukin 6, inflammatory markers, ferritin, and hematological profile in rheumatoid arthritis patients with anemia of chronic disease and iron deficiency anemia[J]. Anemia, 2019, 2019:3457347.
- [8] HASHIZUME M, UCHIYAMA Y, HORAI N, et al. Tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor antibody, improved anemia in monkey arthritis by suppressing IL-6-induced hepcidin production[J]. Rheumatol Int, 2010, 30(7):917-923.
- [9] OGATA A, KATO Y, HIGA S, et al. IL-6 inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis: A comprehensive review[J]. Mod Rheumatol, 2019, 29(2):258-267.
- [10] PAUL SK, MONTVIDA O, BEST JH, et al. Effectiveness of biologic and non-biologic antirheumatic drugs on anaemia markers in 153788 patients with rheumatoid arthritis: New evidence from real-world data[J]. Semin ArthritisRheum, 2018, 47(4):478-484.
- [11] 陈亚慧, 徐丽萍, 宋欣伟, 等. 益气消毒方联合升白胺、利血生治疗干燥综合征粒细胞减少症34例[J]. 中医杂志, 2012, 53(8):701-702.
CHEN Yahui, XU Liping, SONG Xinwei, et al. Treatment of 34 cases of sjogren's syndrome related granulocytopenia with Yiqixiaodu prescription combined with albuminol[J]. J Tradit Chin Med, 2012, 53(8):701-702.
- [12] 汤家铭, 陈民利. 医学实验动物学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012:209-210.
TANG Jiaming, CHEN Minli. Medical Experimental Zoology[M]. Beijing: Chinese Medicine Press, 2012:209-210.
- [13] DAI Q, ZHOU D, XU L, et al. Curcumin alleviates rheumatoid arthritis-induced inflammation and synovial hyperplasia by targeting mTOR pathway in rats[J]. Drug Des Devel Ther, 2018, 12:4095-4105.
- [14] GHATPANDE NS, MISAR AV, WAGHOLE RJ, et al. *Tinospora cordifolia* protects against inflammation associated anemia by modulating inflammatory cytokines and hepcidin expression in male Wistar rats[J]. Sci Rep, 2019, 9(1):10969.
- [15] ELSHEEMY MS, HASANIN AH, MANSOUR A, et al. Etanercept improved anemia and decreased hepcidin gene expression in a rat model of rheumatoid arthritis[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112:108740.
- [16] LOPEZA, CACOUB P, MACDOUGALL IC, et al. Iron deficiency anemia[J]. Lancet, 2016, 387(10021):907-916.
- [17] 陈灵洁, 余莹, 熊文生. 归脾汤辅助治疗缺铁性贫血随机对照实验的Meta分析[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(12):1368-1376.
CHEN Lingjie, YU Yin, XIONG Wensheng. A meta-analysis of randomized controlled trials of Guipi Decoction in assisting treatment of iron deficiency anemia[J]. J Zhejiang Chin Med Univ, 2019, 43(12):1368-1376.

(下转第834页)

范永升教授运用青蒿治疗 SLE 临床经验

郭滢¹ 谢冠群² 范永升²(指导)

1.浙江中医药大学第一临床医学院杭州 310053 2.浙江中医药大学基础医学院

摘要: [目的] 总结全国名中医范永升教授运用青蒿治疗系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)的临床经验,提高对 SLE 的认识。[方法] 通过跟师学习,收集范教授诊治的 SLE 患者的临床资料,整理医案、查询相关文献,回顾分析范教授在 SLE 的不同阶段运用青蒿及并配伍相关药物的临床经验,并以验案佐证。[结果] 范教授通过辨证论治,以青蒿之清热解毒,治疗 SLE 轻型阴虚兼有热毒证;以青蒿之透邪滋阴,治疗 SLE 轻型余邪内伏证;以青蒿之清胆理气,治疗 SLE 重型肝郁血瘀证。所举病案中分别以解毒祛瘀滋阴方及蒿芩清胆汤治疗轻型及重型 SLE,治疗后患者症状改善, SLE 疾病活动(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)评分降低。[结论] 范教授针对 SLE 的不同阶段,运用青蒿清透虚热、凉血除蒸、解暑截疟,并配伍相关药物,疗效显著,其经验值得推广学习。

关键词: 青蒿; 系统性红斑狼疮; 病案; 解毒祛瘀滋阴方; 蒿芩清胆汤; 中医临床; 名医经验; 范永升

中图分类号: R751 文献标志码: A 文章编号: 1005-5509(2022)08-0831-04

DOI: 10.16466/j.issn1005-5509.2022.08.002

Professor FANYongsheng's Experience in Treating Systemic Lupus Erythematosus with Artemisia Annua GUO Ying¹, XIE Guanqun², FAN Yongsheng² (tutor) 1.First Clinical Medicine School of Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou(310053), China; 2.Basic Medical School of Zhejiang Chinese Medical University

Abstract: [Objective] To summarize the clinical experience of Professor FANYongsheng in the treatment of systemic lupus erythematosus(SLE) with *Artemisia annua* and improve the understanding of SLE. [Methods] Through learning from the teacher, collecting the clinical data of SLE patients treated by Professor FAN, sorting out the medical records, querying the relevant literature, Professor FAN's clinical experience in the use of *Artemisia annua* and related drugs in different stages of SLE were reviewed and analyzed. Medical cases were presented as proof. [Results] Through syndrome differentiation and treatment, Professor FAN treats mild SLE of Yin deficiency and heat-toxin with *Artemisia annua* to clear away heat and toxic material; treats mild SLE of residual evil with *Artemisia annua* to disperse evil and nourish Yin; and treats severe SLE of liver depression and blood stasis with *Artemisia annua* to clear gallbladder and regulate Qi. The mild and severe SLE patients in medical cases were treated with Jiedu Quyu Ziyin Recipe and Haoqin Qingdan Decoction respectively. After treatment, the symptoms of the patients were improved and the lupus activity systemic lupus erythematosus disease activity index(SLEDAI) scores decreased. [Conclusion] According to different stages of SLE, Professor FAN uses *Artemisia annua* to clear away deficiency heat, cooling blood and eliminating steaming, relieving summer heat and intercepting malaria, combined with related drugs, the curative effect is remarkable, and his experience is worth popularizing and learning.

Key words: *Artemisia annua*; SLE; medical record; Jiedu Quyu Ziyin Prescription; Haoqin Qingdan Decoction; clinical practice of traditional Chinese medicine; experience of famous doctor; FAN Yongsheng

范永升教授为首届全国名中医、岐黄学者、浙江省中医药学会会长,从事风湿免疫病的临床、科研及教学工作40余年,善于运用中西医结合方法辨治风湿免疫病,其中对于解毒祛瘀滋阴法治疗系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)尤有研究。范教授通过几十年的临床研究和不断总结,临床上对每

一味药的使用都细致入微。范教授认为, SLE 本虚标实,虚实夹杂,以肝肾阴虚为本,热邪、血瘀、水饮为标,其中热毒较甚,且易于深伏于里是 SLE 迁延难愈的重要原因,因此在治疗上除了清热解毒之外,也以透邪外出为重要治法^[1-2]。青蒿性寒,味苦辛,具有清透虚热、凉血除蒸、解暑截疟等作用,青蒿鳖甲汤是以

基金项目:浙江省自然科学基金项目(LY20H270005)

Fundproject: Zhejiang Provincial Natural Science Foundation Project(LY20H270005)

通信作者: 范永升, E-mail: fyszjtem@163.com

青蒿为君的著名方剂,青蒿与鳖甲配伍,辛香透散,善使阴分伏热透达外散。近几年开展的药理学研究也证实,青蒿素具有一定的免疫抑制活性,对类风湿性关节炎、SLE等自身免疫性疾病都具有不同程度的治疗作用^[9]。范教授根据临床经验将SLE分为轻型和重型两大类,而在这两种SLE的治疗中都充分运用了青蒿,现将范教授临床运用青蒿治疗SLE经验总结如下,以飨同道。

1 SLE轻型阴虚兼有热毒,治以清热解毒

热毒是SLE患者的主要病理因素,SLE轻型患者多为素体虚弱,阴津亏损,燥热内生,阴虚致热,往往热毒不明显,发热以低热不退为主,皮疹一般不鲜艳,伴有口干、咽干、耳鸣目眩、关节酸痛。有研究发现,阴虚内热证约占SLE中医证候的70%,20%的急性期患者经治疗后也逐渐转变为阴虚内热^[4]。范教授认为,轻型治病当以清解为主,应避免运用大寒大苦之药。《素问·至真要大论》唐代王冰注曰“壮水之主,以制阳光”,用苦寒泻火法治疗阴虚火热,则阴更伤、热更甚。因此范教授临床治疗SLE自拟解毒祛瘀滋阴方,全方以干地黄清热凉血滋阴为君药,白花蛇舌草、青蒿、升麻清热解毒、消斑利湿为臣药,如果热毒深入血分,可再加入凉血之品;若腰酸明显者,可以加桑寄生、狗脊补益肝肾,乌梢蛇祛风通络;对于脱发者,加制何首乌补肝肾、益精血。

2 SLE轻型余邪内伏,治以透邪滋阴

SLE后期,邪毒深伏,耗液伤阴,正气亏虚,无力托邪外达,症见“体倦乏力,劳则发热,舌红少苔,脉细”。伏邪在里,兼有阴亏,应以透解为其治疗大法,“透”者,通也,显也,所以治疗SLE后期余邪内伏,宜采用养阴托透之法扶正祛邪,以促伏邪外达为顺。范教授在治疗上重用青蒿,取其芳香清热透络,导邪外出。此时余邪内伏,既有伤阴之象,又有热毒之证,若纯用滋阴药物,则有滋腻恋邪的后果;若单用大苦大寒之药物,则又有伤阴之弊。

在配伍上,青蒿可以合鳖甲滋阴入络搜邪,两药合用滋阴中有清热,清热中能透邪,养阴而不敛邪,祛邪而不伤正。《温病条辨》中就有青蒿鳖甲汤的用法,吴瑭^[5]自释:“此方有先入后出之妙,青蒿不能直入阴分,有鳖甲领之入也;鳖甲不能独出阳分,有青蒿领之出也。”青蒿合金银花,金银花清热解毒消痈、宣散透邪、凉血止痢,现代药理研究显示,金银花有抗炎作

用,且既能抑制炎症渗出,又能抑制炎症增生^[6],与青蒿合参,加强清营护阴功效。

3 SLE重型肝郁血瘀,治以清胆理气

SLE发病可能直接损伤肝脏而表现为狼疮性肝炎,也有的患者因为大量使用糖皮质激素、免疫抑制剂等药物,导致“药邪”壅滞于体内,引起肝郁血瘀。肝郁血瘀型SLE一般为重型SLE,以胁胀暖气、胁下疼痛为主要症状,以脉涩、舌暗或有瘀斑、纳呆乏力、皮疹色暗或有瘀等为次要症状;肝功能检查见谷丙转氨酶、谷草转氨酶升高,自身抗体检查提示抗线粒体抗体阳性。

范教授一般以蒿芩清胆汤清胆理气、清泄湿热治疗这一型SLE。方中以青蒿、黄芩为君药,以其苦寒之性清肝胆之热;而温胆汤中的竹茹、半夏、陈皮、枳壳则可以清热化痰理气;加以碧玉散的清热解毒,适用于SLE重型活动期。临证时也可用柴胡配伍青蒿,两药相须,能疏肝开郁,而使内郁之热得以宣散,柴胡使用过多会伤人体之阴,与青蒿配伍则可缓解其伤阴之力。而青蒿配伍白芍,白芍养血调经、敛阴止汗,SLE的性质本虚标实,以肾阴亏虚为本,所以在疾病后期,范教授常用酸甘敛阴之品补其肾阴。

4 青蒿的现代作用机制

SLE是累及多系统的复杂性风湿免疫病,病程缠绵,临床中变证多,证候变化也较快,属顽症痼疾。范教授在临床治疗中将西医辨病与中医辨证有机结合,并且善于使用青蒿。青蒿中含有结构类型多样的化学成分,主要有倍半萜、二萜、黄酮、香豆素、黄酮、苯丙酸和挥发油等^[7],具有抗疟疾、抗肿瘤、抑菌杀虫、解热抗炎、免疫调节等药理活性。现代研究发现,青蒿素能够通过上调DNA甲基转移酶1表达和下调Gadd45a表达,升高SLE小鼠CD4⁺ T细胞基因组的DNA甲基化水平,从而减少自身免疫抗体产生^[8-9]。临床研究证实,青蒿及其衍生物对于SLE有双向调节的作用。以青蒿为主要药物的青蒿鳖甲汤、解毒祛瘀滋阴方等中药内服联合西药疗法在改善SLE症状,如中医证候评分、SLE疾病活动(systemic lupus erythematosus disease activity index, SLEDAI)评分以及实验室指标补体C3、C4、抗核抗体,降低患者的不良反应发生率方面均优于单纯西药疗法,具有增效减毒作用,尤其是治疗阴虚型SLE较对照组有明显改善^[10]。

方剑乔教授为全国老中医药专家学术经验继承工作指导老师、国家中医药岐黄学者、浙江省国医名师,从事针灸科研、临床、教学工作30余年,学验俱丰,擅长运用针灸治疗痛症及多种疑难杂症,对术后尿潴留的治疗有独到经验,笔者有幸跟诊,受益匪浅,现将其经验浅述如下。

1 病因病机

术后尿潴留属中医学“癃闭”范畴。癃闭是以排尿困难、小腹胀闷,甚则小便闭塞点滴不通为主症的疾病,病势较重者称“癃”,欲解不得解、胀急难通、病势较急者称“闭”,一般多合称为“癃闭”,为水道关隘发生障碍的病变。《内经》对人体津液代谢有详细描述,如《素问·上古天真论》记载“肾者主水,受五脏六腑之精而藏之”;《素问·经脉别论》记载“饮入于胃,游溢精气,上输于脾,脾气散精上归于肺,通调水道,下输膀胱”;《素问·灵兰秘典论》云“三焦者决渎之官,水道出焉。膀胱者,州都之官,津液藏焉,气化则能出矣”,均说明人体津液代谢与肾、膀胱、三焦、脾、肺等脏腑密切相关。《素问·标本病传论》曰“膀胱病,小便闭”,说明癃闭的病位在膀胱,主要病因有外邪、内伤、肿块结石所致尿道梗阻、败精等。《谢映庐医案·癃闭门》云“小便之通与不通,全在气之化与不化”^[6],说明癃闭总病机为肾与膀胱气化不利,且与五脏、小肠、膀胱和三焦均有关^[7]。手术后出现的癃闭与手术导致脉络不畅、气血瘀滞有关,或手术耗伤气血,或术后疼痛所致情志不舒,或上述因素相互影响,从而导致膀胱气化失司^[8]。

2 方剑乔教授治疗术后尿潴留经验

2.1 强刺激次髂穴 次髂穴位于骶部,临近胞宫,位于髂后上棘内下方,正对第2骶后孔,为八髂穴之一,属足太阳膀胱经,膀胱与肾相表里,肾主水,调二便,针灸刺激次髂穴可起到调节肾与膀胱功能,调节水液代谢的作用。术后尿潴留病位在膀胱,次髂穴临近病位,《针灸聚英》记载次髂穴“主大小便不利”^[9],针刺次髂穴可起到行气活血、通利小便的作用。次髂正对第2骶后孔,由第2~4节段骶髓发出的副交感神经纤维通过调节逼尿肌及膀胱内括约肌,从而调节尿液的排出^[10]。次髂穴深层分布第2骶神经,深刺次髂穴可刺激第2骶神经,提高膀胱逼尿肌兴奋性,促进尿液排出^[11]。据此,方剑乔教授针刺次髂穴治疗术后尿潴留主要特点为深刺、强刺激,有两个操作要点:第一,进

针深,刺激强。《灵枢·癫狂》记载“内闭不得洩,刺足少阴、太阳与骶以上长针”,因此针刺次髂穴常选用3寸毫针,进针深度2~2.5寸,可行提插捻转手法,有明显酸胀感,针感可向前阴部放射。第二,次髂穴连接电针,连接方式为两极横跨连接,刺激参数为低频(2 Hz),强度以患者耐受为度。低频电针可提高神经肌肉兴奋性,改善局部血液供应,实验研究证实,2 Hz电针刺激对膀胱逼尿肌功能的影响优于100 Hz电针^[12]。

2.2 重灸腹部 术后尿潴留病位在膀胱,按“近部取穴”的原则,除了骶部次髂穴外,方教授常选用下腹部关元、中极、气海穴,常规针刺得气后予温针灸治疗,三穴同灸,且每穴灸至少2壮。研究表明,针刺治疗神经源性膀胱选穴多集中于腰骶部和下腹部,以中极、关元最为常用,且中极-关元的关联程度最高^[13]。任脉乃“阴脉之海”,关元、中极为任脉腧穴,两穴均为任脉与足三阴经交会,两穴同用不仅能治疗任脉病症,也能治疗足三阴经病症。《针灸甲乙经》记载“胞转不得溺,少腹满,关元主之”^[14];中极为膀胱募穴,募穴是脏腑之气输注于胸腹部的腧穴,可治疗相关脏腑病症,故刺激中极可调节膀胱气化功能;气海穴亦位于下腹部,为气所深聚之处,“腧穴所在,主治所在”,《胜玉歌》记载“诸般气症从何治,气海针之灸亦宜”^[15],因此温针灸上述穴位可起到调节膀胱气机、温补肾元的作用。临床观察发现,每壮艾柱燃烧时间二十余分钟,连灸两壮可加强温热刺激,临床研究证实,灸法时长45 min疗效较佳^[16]。下腹部为敏感部位,给予一定的刺激,可提高副交感神经兴奋性,从而刺激膀胱括约肌,利于尿液排出^[17]。通过长时温针灸,增加刺激量,使艾灸的温热刺激充分作用于腧穴,能够起到推动膀胱气化,扶正补虚,通调水道,通利小便的作用。

3 典型案例

患者应某,男,17岁,2020年7月21日初诊。主诉:腰椎术后排尿困难2月余。患者2020年5月14日从4楼坠落,致全身多处疼痛伴活动受限,当时意识丧失,无恶心呕吐,无头痛头晕,二便基本正常,当地医院X线摄片提示:腰椎骨折(L1棘突骨折、L2椎体骨折、L3椎体爆裂骨折伴椎管狭窄、L3左侧椎板两侧横突骨折),胸椎骨折(T9、T10椎体骨折),胸骨体上端骨折,右侧少量气胸,右肺上、中叶肺挫伤。2020年5月20日当地医院麻醉下行“L3椎体爆裂性骨折椎管狭窄后